

SULL' ETIOLOGIA
DEL
CHOLERA ASIATICO

SOMMARIO
DELLE ULTERIORI RICERCHE

DEL

DOTT. ANTONIO CECI

DIRETTORE DELLA CLINICA CHIRURGICA PROPEDEUTICA A GENOVA



GENOVA

TIPOGRAFIA DEL R. ISTITUTO SORDO-MUTI

1885

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

• Omaggi all'autore

SULL' ETIOLOGIA
DEL
CHOLERA ASIATICO

SOMMARIO
DELLE ULTERIORI RICERCHE

DEL

DOTT. ANTONIO CECI

DIRETTORE DELLA CLINICA CHIRURGICA PROPEDEUTICA A GENOVA



GENOVA

TIPOGRAFIA DEL R. ISTITUTO SORDO-MUTI

1885

Estratto dal Giornale LA SALUTE (Italia Medica), fasc. 1-1885.

Accorso a Genova sul principio dell'epidemia colerica, ebbi dall' Ill.^{mo} Sig. Sindaco di Genova, Barone Podestà, il geloso incarico d' eseguire l' analisi micologica di alcuni saggi di acque potabili, tolti per opera del Municipio dalle case dei colerosi, colpiti allo scoppiare del morbo. Benchè da parecchi anni mi occupassi sui batterî, io era privo di qualunque personale esperienza sul cholera asiatico: quindi, per un' adeguata preparazione di studii, occorrenti a compiere coscienziosamente tale incarico, il Municipio, dietro richiesta, metteva a mia disposizione i cadaveri dei lazzeretti S. Andrea e Foce.

Trasportai neglî splendidi locali dello Spedale di S. Andrea il mio laboratorio di Clinica Chirurgica Propedeutica dallo Spedale Pammatone ed ebbi continuamente dall' autorità municipale larga copia di mezzi scientifici. Eseguii 23 necroscopie allo Spedale di S. Andrea, dove il giorno 4 Ottobre assunsi anche un regolare servizio anatomo-Patologico dello Spedale, affidato alla direzione clinica del prof. E. Maragliano: 4 necroscopie furono fatte alla Foce.

Lavorarono meco a S. Andrea per parecchi giorni il dottor Augusto Bonome, già mio assistente; per gli interi tre mesi, in cui durarono le mie ricerche, i miei allievi studenti Lucatello e Simonetta e nell'ultimo mese lo studente Risso. Ebbi graditissimo ospite, per una settimana, l'illustre mio maestro prof. E. Klebs di Zurigo: per un'altra settimana attesero nel mio laboratorio allo studio di un argomento speciale il prof. Finckler ed il dott. Prior dell'Università di Bonn.

Tutto il lavoro da me eseguito sul cholera asiatico, può dividersi in tre argomenti:

- I. Osservazioni anatomo-patologiche.
- II. Indagini sull'etiologia.
- III. Analisi micologica dei saggi delle acque, consegnatimi dal Municipio di Genova.

Sul secondo argomento già scrissi il 25 Ottobre una comunicazione preventiva unitamente al prof. Klebs.

Le mie occupazioni di professore e di esercente mi tolsero sin qui il tempo necessario ad adunare in una completa memoria tutte le mie indagini. Nel dubbio che il ritardo possa eccessivamente prolungarsi, credo utile far noti nel presente Sommario altri risultati ottenuti.

Mi corre l'obbligo di anteporre che nei primi 10 giorni di lavoro mi fu dato disporre soltanto di un microscopio Hartnack, con ingrandimenti non superiori al N. 8, perchè ciò toglie molto valore ai reperti negativi già pubblicati in riguardo alla presenza dei bacilli-virgola nelle feci e contenuti intestinali dei primi colerosi osservati. Avendo in seguito potuto disporre di un eccellente Zeiss con obbiettivi $\frac{1}{12}$ et $\frac{1}{18}$ di pollice (immersione omogenea), i reperti successivi furono costantemente positivi.

Da principio mi occupai più intensamente delle necroscopie di colerosi, dell'osservazione microscopica delle feci e dei

contenuti intestinali e degli esperimenti sugli animali, consecutivamente poi delle culture e dell'analisi micologica delle acque.

I risultati, che seguono, erano stati ottenuti prima della metà dello scorso Dicembre. Parte di essi furono da me verbalmente comunicati e dimostrati nelle preparazioni relative in un'adunanza del Corpo sanitario allo Spedale Pammatone, il 12 Dicembre 1884.

Colgo qui l'occasione propizia per testimoniare la mia gratitudine all'autorità municipale di Genova, la quale, avendo stimato utile e decoroso interrogare la scienza in una questione tanto importante di igiene pubblica, con ogni larghezza di mezzi rese possibile il mio lavoro.

Senza dubbio nella storia del Cholera conserverà un'importanza considerevole l'epidemia genovese del 1884: scoppiata subitaneamente in punti diversissimi, essa fu soffocata dalla mano di ferro del Barone Podestà, il quale non soltanto si adoperò a rimuoverne immediatamente la causa probabile, ma riuscì, con rigorose e sapienti misure di disinfezione, ad impedire che si formassero focolai locali.

R I C E R C H E

I. — I cibi e le bevande inquinate con sostanze colerose fresche o putrefatte (materie vomitate, feci, contenuti intestinali) non produssero effetti di sorta negli animali, che se ne alimentarono (cani, conigli, galline, cavie, scimmia e topo).

Ben altrimenti accade per l'uomo, e appunto nel laboratorio di S. Andrea ne ebbi esperienza terribile nel mio intelligente inserviente Pasquale Baldissarelli. Contro le mie

raccomandazioni egli usava tenere la sua colazione in uno scaffale, dove era collocato il nostro materiale infettivo (feci, materie vomitate, contenuti intestinali ecc.). Per questo contatto facilmente dovevano contaminarsi i cibi deperibili. Probabilmente il Pasquale ogni giorno introduceva col cibo una quantità di sostanza infettiva, che, nell'integrità della funzione dello stomaco, riusciva innocua. Fu in seguito ad una cena più lauta del solito che l'infezione avvenne. Il cholera si manifestò il mattino dopo con una profusa diarrea e l'indomani il Pasquale si presentò al laboratorio freddo ed afono. Morì il 4.^o giorno. In Genova l'epidemia era cessata da parecchi giorni.

II. — L'iniezione, direttamente eseguita nel tenue, di feci fresche od antiche, appartenenti ad ammalati di cholera, e di contenuti intestinali recenti o putrefatti di cadaveri colerosi, non dette risultati positivi nei conigli, cane, cavie, scimmia, gallina.

III. — Facendo invece precedere la legatura del dotto coledoco (esperienza del Nicati) si ottenne colla diretta iniezione di feci o di contenuti intestinali colerici nel tenue, la morte, in due o tre giorni, di parecchi conigli.

L'intestino dei cadaveri di conigli era pieno di un liquido biancastro, come colla di riso, contenente numerosi bacilli virgola. Un risultato positivo ebbi in una gallina per semplice iniezione di feci nel tenue.

IV. — Quando le feci e i contenuti intestinali avevano subito un'avanzata putrefazione, l'iniezione diretta di essi nel tenue ebbe, per lo più, nei conigli effetto negativo, anche facendola precedere dalla legatura del coledoco.

V. — Ottenni le culture perfettamente *pure* di bacilli virgola e spirilli colerici servendomi, giusta i precetti di Koch, di culture disseminate in gelatina nutritiva. Invece trovai difficilissimo sceverare i bacilli colerici dagli altri schistomiceti

adoperando unicamente il metodo delle culture frazionate successive, benchè ne facessi anche ogni 12 ore.

Trovai utile in tutti i casi non oltrepassare la temperatura di 22° a 30° C. nella stufa d'incubazione.

VI. — Nelle culture coleriche *pure*, in gelatina nutritiva, la sostanza di cultura si scioglie, senza che ne avvenga minimamente la putrefazione.

Nell' agar-agar nutritiva, avendo cura di infettare uniformemente tutta la superficie della sostanza di cultura, si formano colonie rotonde, miliariche, rilevate, a guisa di appiattiti segmenti di sfera, incolore o leggerissimamente bianco-grigiastre, non fluorescenti e con aspetto tanto caratteristico da poter essere distinte ad occhio nudo dalle colonie di qualunque altro schistomiceta, che ho finora studiato. Le colonie in seguito si fondano tra loro in una sostanza trasparente o leggermente opalina, rilevata sulla superficie della sostanza di cultura. Tale è la forma più pura delle culture di bacilli-virgola. Anche nell' agar-agar, dove i bacilli colerici si sviluppano *puri*, non accade affatto putrefazione dopo tempo indefinito. Le colonie sono tanto caratteristiche da essere distinte agevolissimamente persino in una cultura molto impura. In alcune culture si sviluppa un rimarchevole odore aromatico come di fiori di acacia.

VII. — Nelle culture *pure* in agar-agar nutritiva, dopo alcun tempo, da 20 giorni a 2 mesi, e per speciali condizioni, le rilevatezze rotonde trasparenti o leggerissimamente grigiastre delle colonie di bacilli colerici sembrano a poco a poco dileguarsi e la sostanza di cultura diventare tanto limpida da sbagliarla per isterile guardandola in trasparenza, mentre la sua superficie appare alla luce incidente come morbidamente e finamente vellutata.

VIII. — I bacilli colerici si sviluppano ugualmente senza apprezzabili modificazioni in sostanze di cultura, come brodo

ed agar-agar nutritiva, già putrefatte per precedenti culture di svariati schistomiceti, ma in seguito sterilizzate rigorosamente con lunghissima ebollizione (6 ore).

Evidentemente i principî fissi della putrefazione non ostacolano la vita e lo sviluppo dei bacilli colerici.

IX. — L'iniezione di culture *pure* dell'età di 2 a 4 giorni (22.^a generazione e successive), eseguita direttamente nel tenue dei conigli e delle cavie senza legature del coledoco, ha ucciso la maggior parte degli animali operati in due o tre giorni.

È rimasto senza effetto in un cane.

Gli animali ammalavano presentando, dopo alcun tempo, progressiva ripulsione al cibo, grave cianosi ai padiglioni auricolari e alle mucose visibili, forte raffreddamento (38° 37° 36° C. temp. rettale dei conigli) e diarrea.

Alla sezione: i polmoni normali, cuore e grandi vene piene di sangue fluido oscuro; milza consistente, con capsula assai raggrinzata; intestino tenue, pienissimo di liquido bianco grigiastro, come *colla di riso*, privo affatto di colore biliare; mucosa del tenue, pallida, talvolta appariscenti i follicoli solitarii, piastre del Peyer normali, grosso intestino con poco o punto escrementi *semiliquidi*, cistifellea ripiena e distesa da bile, reni più o meno pallidi. (*Lesioni anatomo-patologiche di cholera rapido*).

Uua cavia, morta al sesto giorno, presentava grande iperemia di tutto il tenue con rammollimento della mucosa.

Le lesioni erano intensissime all'ileo, il contenuto intestinale emorragico, i polmoni e i reni ripieni di sangue (*Lesioni di cholera antico o lesioni consecutive*).

X. — Il contenuto intestinale degli animali, così uccisi dal cholera, dall'aspetto di *colla di riso*, era fatto, quasi per totalità di cellule e piastre di cellule epiteliali intestinali, nantanti nel siero. Vi si trovavano numerosissimi bacilli-virgola,

senza che la loro quantità e la loro presenza sembrassero in relazione con la durata del processo morboso. Lasciati tali contenuti intestinali alla temperatura normale (12°-16° C.) si riscontravano nel secondo e terzo giorno numerosi e lunghissimi spirilli, molto voluminosi, i quali scomparivano al quarto giorno.

XI. — Il sangue, la polpa epatica e splenica degli animali, morti per iniezione del tenue di culture coleriche e frescamente sezionati, non contenevano microrganismi di sorta; le loro culture risultarono costantemente *sterili*.

XII. — Dalle culture di contenuti intestinali di animali, uccisi per iniezione di culture coleriche *pure*, si ottennero abbondantissimi bacilli-virgola, per cui in sole cinque culture successive potettero ottenersi le culture *pure*.

XIII. — Colla iniezione diretta nel tenue di contenuto intestinale caratteristico di coniglio, morto per cholera, ottenni in altri conigli forme coleriche e morte.

XIV. — Colle culture *pure* di bacilli colerici, ottenute da coltivazioni di contenuti intestinali di conigli, morti per cholera per inoculazione diretta nel tenue, potei uccidere altri conigli e cavie, che presentarono la forma clinica e le lesioni anatomo-patologiche caratteristiche del cholera.

XV. — Nelle culture *pure*, per condizioni non bene determinate, tra cui l'età delle culture, il disseccamento relativo della sostanza di cultura e la bassa temperatura in cui la cultura vien tenuta, si possono osservare virgole rigonfie, *con sfera rifrangente* nel centro. Essa sfera, al contrario del resto della virgola, rimane incolore nei preparati trattati colle aniline. È la *spora colerica*.

Nelle culture *pure* di agar-agar nutritiva, che hanno subite le modificazioni notate al N. VII, l'esame microscopico rileva in alcune appena qualche rimasuglio di virgole o di spirilli, in altre culture neppure tali rimasugli; in tutte le cul-

ture invece piccoli occhi e diplococchi sferici, oppure catenelle di cocci sferici disposti in linea spirilliforme. Tali organismi allora coloransi benissimo col metil violetto e col liquido di Weigert. Sono le *spore coleriche*, le quali possono generarsi tanto nelle virgole come negli spirilli colerici e divenire libere per disfacimento delle prime e dei secondi. Così si trovano esse nelle culture di agar-agar nutritiva, in grandissimi cumoli, quando la superficie della sostanza di cultura è ridiventata trasparente e di apparenza sterile, ma finalmente vellutata alla superficie.

XVI. — Coltivati tali cocci e diplococchi e le catenelle disposte a spirilli, si ottennero culture perfettamente *pure* di virgole coleriche.

XVII. — Le spore coleriche, mescolate a sabbia sterilizzata e poste in una temperatura di 36, dopo un completo disseccamento di 24 ore, seminate nei liquidi di cultura, rimangono sterili per tempo indefinito (20 giorni).

XVIII. — Le iniezioni sottocutanee, peritoneali o pleuriche, di estratti freschissimi acquosi di visceri (cervello, fegato, milza, rene) di individui, morti per rapide forme coleriche e sezionati dopo poche ore, benchè fatte in grande abbondanza, riuscirono di nessun effetto sui cani e sui conigli. Non dettero luogo neppure a flogosi locale.

XIX. — Similmente furono di nessun effetto le iniezioni intravenose di estratti acquosi di visceri appartenenti ad individui, morti per rapide forme coleriche e sezionati dopo poche ore.

XX. — Non produssero effetti particolari sui conigli le iniezioni intravenose, anche abbondanti, delle prime urine emesse da colerosi, al dileguarsi di periodo algido.

CONSIDERAZIONI

Il risultato sperimentale, invocato da Koch nella sua nota conferenza, ottenuto dapprima dal Nicati nei conigli con iniezione diretta nel tenue di feci colerose e legatura del dotto coledoco e da me nei conigli con lo stesso processo, da Koch nelle cavie con la sola iniezione diretta nel tenue di cultura *pura* di bacilli-virgola di 14.^a generazione, infine da me nelle cavie e nei conigli similmente con semplice iniezione diretta nel tenue di cultura *pura* di 22.^a generazione, porge la prova più splendida che la causa del cholera asiatico è il bacillo o spirillo colerico.

Negli animali, da me infettati, come possono testimoniare esertissimi miei colleghi, non solo si rinveniva il reperto anatomo-patologico del cholera asiatico, ma in vita era stata osservata la forma clinica del cholera asiatico nei sintomi suoi più culminanti: *cianosi e raffreddamento*.

La piccolezza estrema e la grande durezza della milza facevano recisamente escludere qualsiasi forma d'infezione settica; alla quale eziandio nettamente contraddiceva la costante sterilità nelle tentate culture col sangue e col succo degli organi degli animali uccisi.

E le minute cautele antisettiche, che soglio sempre adoperare nelle vivisezioni, e i molti esperimenti privi d'effetto, per cui in alcuni animali fu aperta sino a tre volte con intervalli diversi la cavità peritoneale, per sottoporli a dirette iniezioni di feci nell'intestino, e infine la costante assenza di peritonite e di aderenze peritoneali in tutte le sezioni fatte, mi garantiscono da qualunque complicanza operativa. Posso dunque senza tema d'errore affermare che i miei esperimenti,

seguiti da risultati di massima precisione, sono stati sempre rigorosi.

S'aggiunga che le culture *pure*, ottenute dal contenuto intestinale degli animali, che soccombettero, riuscirono altrettanto sicuramente micidiali iniettate nel tenue di altri. E il reperto cadaverico è stato completo perchè ha presentato le lesioni del cholera rapido e quelle di cholera antico o lesioni consecutive.

Io penso che niun'altra malattia infettiva, forse neppure lo stesso carbonchio, abbia finora ottenuto tanta precisa conferma sperimentale come il cholera asiatico.

L'infezione colerosa è esclusivamente localizzata nell'intestino e sul principio specialmente nel tenue: l'agente dell'infezione, il bacillo colerico, non penetra mai dentro i tessuti dell'organismo invasore. Quando il bacillo, superati gli ostacoli (succo gastrico, bile ecc.) trova modo di svilupparsi, produce una serie di fenomeni, i quali per mia profonda convinzione sono da ritenersi come dipendenti da azioni nervose riflesse.

Comincia una contrattura permanente del dotto coledoco, onde la bile, impedita di versarsi nel duodeno, si accumula nella tesa vescica biliare: seguono trasudamento intestinale sieroso più o meno cospicuo e sfaldamento enorme d'epiteli, diarrea e vomito. Le materie reiette e le deiezioni sono caratteristiche.

Ben presto le perturbazioni nervose oltrepassano la cerchia addominale: sopraggiungono afonia, contrazione spastica arteriosa; avvengono cianosi e crampi, la secrezione renale si sospende, la temperatura s'abbassa. Fin qui il processo decorre, direi, *puro* e per lo più arriva a spegnere l'esistenza: se non ha effetto letale si manifestano le conseguenze della sospensione più o meno lunga della vita dei tessuti, delle gravi perdite accadute; del disseccamento, quando ha avuto

luogo; della insufficienza della circolazione arteriosa periferica; della ritenzione nell'organismo di tanti prodotti escrementizii per la temporanea cessazione della secrezione urinaria ecc. È la forma tifosa, dove debbonsi considerare innumerevoli elementi diversi.

Che il bacillo colerico agisca segregando un veleno, il quale, assorbito dal sangue produce i conosciuti fenomeni gravi e la morte, come Koch, Klebs ed altri sono propensi a ritenere, parmi poco probabile. A mio credere l'azione del bacillo è completamente locale, forse meccanica, e i disturbi provocati, conseguenze di azioni nervose riflesse.

E per vero l'eccitabilità gastro-intestinale da principio si esalta: vomito, diarrea, contrazione spastica del dotto coledoco ecc. Poi l'innervazione indebolisce e quasi si spegne nell'intestino, il quale vien colto da processi di alterata circolazione: gravi iperemie, stasi sino alla gangrena parziale e totale di esso.

Ed è mirabile che quest'ultime alterazioni decorrono assolutamente prive di sintomi.

A me sorprende l'estrema rassomiglianza della forma clinica del periodo algido del cholera con quella, che presentano i pazienti colti da collasso (*Shock*) chirurgico o per ernia strozzata o per una grave operazione addominale ecc. Ritrovavo nel cholera gli stessi tratti irrigiditi del volto, le stesse spaventevoli occhiaie, gli occhi vitrei e tardi, il polso frequentissimo, impercettibile, la pelle rigida, fredda, madida di sudore vischioso. Il cholera però dava la sua impronta caratteristica nella cianosi, nella più grave afonia, nella più considerevole piccolezza e mancanza del polso.

Spiegare con l'inspessimento del sangue e col prosciugamento dei tessuti i fenomeni indicati, nel caso speciale dell'epidemia di Genova, era proprio voler contraddire la realtà. In molti malati infatti appena era avvenuta qualche scarica

diarroica e qualche vomito; alla necropsia l'intero contenuto intestinale non misurava mezzo litro: anche la massa del sangue non si dimostrava visibilmente diminuita o meno fluida, benchè assai scura.

D'altra parte quante fortissime perdite liquide può sopportare l'organismo senza risentirne gravi danni? Effettivamente in certe forme coleriche, intensamente diarroidiche, il prosciugamento esiste; ma per esso, i sorprendenti fenomeni del cholera non trovano sufficiente spiegazione, perchè il prosciugamento, da solo produce poco o nulla, mentre esso, in forme micidialissime di cholera, può del tutto mancare.

Sono i fenomeni imponenti di esaltata, pervertita e talora abolita innervazione, quelli che non mancano mai e i quali sul primo sono d'indole riflessa.

Per altro è volgare che la diarrea possa essere anche originata da violenta paura: tutti i medici intelligenti hanno nelle epidemie coleriche osservata l'influenza delle cause morali in genere e della paura in ispecie sull'attecchimento e sul decorso del male: il rimedio più universalmente reputato a spegnere l'infezione sul nascere, il *laudano*, agisce precisamente diminuendo l'eccitabilità intestinale, ottundendone l'innervazione.

Il bagno caldo, le fregazioni ghiacciate, talvolta d'incontestabile utilità, agiscono, come nello Shock, eccitando l'innervazione periferica.

Probabilmente il bacillo colerico stimola le terminazioni nervose intestinali, sia meccanicamente, sia producendo, per fermentazione del contenuto intestinale, una sostanza irritante d'azione locale.

È conosciuto del resto come stimoli leggeri ma uniformemente ripetuti e perduranti agiscano deprimendo il sistema nervoso in modo assai maggiore di ciò che la loro energia, apparentemente piccola, farebbe, a priori, sospettare.

Così bastano leggeri vellicamenti per produrre in certi casi un profondo sonno ipnotico. La penetrazione nella cute dell'*Ixodes ricinus* può produrre un gravissimo collasso e la morte stessa, se l'animale non viene prontamente estratto.

L'innocuità delle iniezioni nelle cavità sierose e nell'alveo sanguigno degli estratti acquosi di visceri colerosi e dell'urina, emessa dopo il periodo algido, rende poco probabile che i fenomeni del cholera debbansi all'azione generale di qualche veleno.

Il bacillo colerico vegeta nell'intestino sotto forma di virgola semplice o di due unite. Nelle condizioni più favorevoli al suo sviluppo può accrescere in un organismo più completo e più lungo, lo *spirillo colerico*. Si moltiplicano le virgole o per divisione diretta, o per divisione degli spirilli in virgole. In speciali condizioni formansi *spore* sia nelle *virgole* come negli *spirilli*. Le *spore* diventano libere per distruzione degli organismi sporificanti. Probabilmente le *spore* costituiscono la forma più resistente del microbo colerico e daranno la spiegazione della permanenza dell'infezione nei luoghi dove il male è endemico.



